心理科学进展 2020, Vol. 28, No. 3, 456–464
Advances in Psychological Science DOI: 10.3724/SP.J.1042.2020.00456

催产素对产后抑郁症患者母性行为的调节作用*

邸天琪 黄昱静 高 军
(西南大学心理学部, 重庆 400715)

摘 要 产后抑郁症是指女性分娩后一段时间内出现的严重抑郁发作现象。研究表明, 催产素不仅参与分娩过程和正常的母性行为表达, 也在调节产后抑郁的发病及患者的母性行为中起到了重要的作用。产后抑郁症患者的情绪和认知功能受损, 这可能导致了母性行为表达质量的下降; 催产素可以通过中脑边缘多巴胺系统来调控母性行为, 作用于内侧视前区(MPOA)来激活中脑腹侧被盖区(VTA)−伏隔核(NAc)环路从而影响伏隔核内多巴胺的分泌; 催产素对产后抑郁症中母性行为的调节机制可能是通过调节五羟色胺系统的功能来发挥抗焦虑作用, 也可能是通过与其它激素的交互作用来加速母性行为的表达。未来研究进一步明确催产素在中枢神经环路中的功能差异, 以及社会支持对产后抑郁症患者催产素的使用带来的影响。

关键词 催产素; 产后抑郁症; 母性行为; 神经环路机制; 神经化学机制
分类号 B845

产后抑郁症(postpartum depression, PPD)是指女性分娩后一段时间内出现的严重抑郁发作现象。产后抑郁症会影响女性正常的生理及心理功能, 增加患病产妇在围产期期间和之外继续产生复发性抑郁发作的风险(World Health Organization, 2004), 并可能对子代的发育造成不利影响(Nguyen, 2017)。此外, 产后抑郁的影响也延伸到了伴侣、家庭和母婴互动等方面, 因此产后抑郁症状的病因和治疗研究已成为基础和临床医学、神经科学及心理学领域关注的焦点。

催产素(Oxytocin, OXT)的抗抑郁作用已被广泛认知, 例如, 鼻腔喷入催产素被应用于创伤后应激障碍的治疗(Yuen et al., 2014); 在啮齿类动物的抑郁造模中, OXT 可以逆转强迫游泳和习得无助范式中的抑郁效果, 起到抗抑郁的作用(Arletti & Bertolini, 1987; Torner, Plotsky, Neumann, & de Jong, 2017)。OXT 对产妇的影响不仅限于促进子宫的收缩(Le Strat, Dubertret, & Le Foll, 2011)和奶水的分泌(Beery, Lacey, & Francis, 2008), 对产后母性行为也有广泛的影响(Marlin, Mitre, D'Amour, Chao, & Froemke, 2015), 并且妊娠期间较低的 OXT 水平可以预测产后母亲两周内的高抑郁症状(Skrundz, Bolten, Nast, Hellhammer, & Meinlschmidt, 2011)。综上所述, OXT 对产后抗抑郁症有重要的调节作用, 并有助于改善患者在母性行为上的表现。研究 OXT 作用于产后抑郁的神经机制将有助于进一步揭示产后抑郁症与母性行为间的神经环路基础, 探究在孕期增强 OXT 的释放是否可以作为预防产前抑郁症的潜在治疗手段。

在本综述中, 结合动物和人类研究的现有数据来评估 OXT 在治疗产后抑郁症中的潜在作用及其可能的神经机制, 重点论述了 OXT 参与产后抑郁中母性行为的神经环路和神经化学调节机制, 同时阐明 OXT 对于产后抑郁症可能存在的治疗机制, 指明需要进一步研究的领域。本综述将有助于进一步明确产后抑郁症对母性行为及母子关系的不利影响及机制, 并对指导产后抑郁的预防及治疗具有重要启示意义。

1 产后抑郁症对母性行为的破坏效应

产后抑郁症会破坏患者的情绪表达能力, 这也是患者母性行为较差的原因之一。患有产后抑

收稿日期: 2019-06-01
* 国家自然科学基金(No. 31500891); 中央高校基本科研业务费(SWU1909326)。
通信作者: 高军, E-mail: gaojunscience@126.com

郁症的母亲更少地表现出对自身情绪的积极陈述和对他人情绪情感的正确判断，在母婴互动中无法正确及时地捕捉婴儿的情感变化，更有可能退出与婴儿的互动，表现出更低程度的婴儿敏感性(Feldman et al., 2009)。产后抑郁症造成母性行为质量的低下也会影响子代的情感表达能力，在患有抑郁症的母亲抚养下长大的儿童更有可能表现出情感功能紊乱的症状(Modahl et al., 1998)。对产后长期抑郁的女性和她们孩子的一项跟踪调查显示(Weissman et al., 2006)，当母亲参与抑郁治疗时儿童会表现出更好的情绪表达能力和更低的类抑郁症状得分，产后抑郁症的缓解对产后女性及其子女都有积极影响。这些研究结果进一步强调了对于患有产后抑郁症状的母亲进行及时治疗的重要性，并建议今后在涉及评估儿童情感表达能力方面的研究时将母亲的产后抑郁水平作为影响因素纳入评测范围之内。

产后抑郁症严重破坏了女性的认知功能，导致患者无法正常地表达母性行为。自我报告显示患者无法长时间集中注意力，工作记忆的容量变低，言语表达能力的流畅性变差(Nguyen, 2017)，以上均对母婴互动的质量产生了消极的影响。不良的认知风格也是抑郁症的核心表现，已有研究发现自我牺牲和高标准的信念是患有产后抑郁症女性的普遍特征(O'Mahen, Flynn, Nolen-Hoeksema, & Psychology, 2010)，伴随着对其母亲角色的过度批判性评估(Gelabert et al., 2012)。未能达到这些高标准对女性评估自身养育经历方面产生了消极影响，可能转化为对母亲角色的较差认知从而导致更高水平的抑郁症状。有一种假设认为，患有抑郁症的母亲对母乳喂养能力的信心较低(Zubaran & Foresti, 2013)，因此与正常的母亲相比，母乳喂养能力较差。产后抑郁症的后果之一可能是母乳喂养持续时间的减少。但目前还没有达成共识，一些研究表明患有抑郁症状的母亲更可能会放弃母乳喂养的做法(Zubaran & Foresti, 2013)，而其他人则没有发现这些因素之间存在关联(Annagur, Annagur, Sahin, Ors, & Kara, 2013)。

2　催产素对产后抑郁症的影响

催产素水平的不足或降低可能是导致产后抑郁症发病的原因之一。Gu 等人的研究发现，产后 2 个月母体 OXT 水平和母亲心理健康得分之间呈现正相关(Gu et al., 2016)，Stuebe, Grewen 和 Meltzer-Brody (2013)也发现 OXT 水平与爱丁堡 DPP 量表的得分呈负相关(Stuebe et al., 2013)，表明分娩期间的 OXT 水平对维持心理健康有积极作用，有助于降低产妇的抑郁程度。产后抑郁症患病率也被指出和早期母乳喂养停止、OXT 之间存在负相关(Le Strat et al., 2011)。由于催产素系统在压力调节中的作用，已有研究提出可以将其作为一种改变抑郁症的机制(Kirsch, 2015)。以上都突出了将 OXT 结合到产后抑郁症研究中的必要性，其中许多研究都涉及到产妇是否母乳喂养(Zubaran & Foresti, 2013)，说明产后抑郁症高发率与 OXT 之间存在复杂的影响模式。

在激素水平上，妊娠期女性会经历高幅度的激素变化。产妇血浆中的雌激素和孕激素逐渐增加至妊娠晚期，达到约高于最大月经周期水平的 50 倍和 10 倍。在产后的第 3 天到第 7 天，包括 OXT 在内的激素又迅速下降到早期卵泡水平(Bloch, Daly, & Rubinow, 2003)，伴随母乳喂养或亲子互动的增加发生小幅度的变化(Bealer, Lipschitz, Ramoz, & Crowley, 2006)。分娩前与产后相比 OXT 的水平发生了高幅度的变化，雌鼠产后子宫内 OTR mRNA 的水平在 24 小时内下降超过 7 倍(Zingg et al., 1995)。妊娠期压力的激增伴随 OXT 的分泌量降低(Leuner, Fredericks, Nealer, & Albin-Brooks, 2014)、血清内不饱和脂肪酸水平的降低(de Vriese, Christophe, & Maes, 2003)均会增加产后抑郁症的患病风险。

OXT 可以通过与下丘脑−垂体−肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴的相互作用来影响产后抑郁样行为。HPA 轴的功能不仅与应激行为的发生密切相关(Walker, Papilloud, Huzard, & Sandi, 2018)，怀孕、分娩和哺乳也可以改变 HPA 轴功能和皮质醇的释放(Giovenardi, Padoin, Cadore, & Lucion, 1997)。急性应激激活 HPA 轴，将导致在新陈代谢中起关键作用的糖皮质激素分泌增加(啮齿动物主要是皮质酮)。暴露于慢性压力的个体如果无法适应习得性无助的压力状态，就只能在病理条件下进行持续的应激反应导致过度激活 HPA 轴(McEwen, 2007)。应激状态下 HPA 轴的激活，对生殖系统会产生抑制作用(Kalantaridou, Makrigiannakis, Zoumakis, & Chrousos, 2004)，促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotrophin-

releasing hormone, CRH)抑制下丘脑促性腺激素释放激素分泌，糖皮质激素抑制垂体促黄体激素、卵巢雌激素和黄体酮分泌。从妊娠到胎儿出生期间，HPA 轴应对应激的反应性会产生钝化(Brunton, Russell, & Douglas, 2008; Meinlschmidt, Martin, Neumann, & Heinrichs, 2010)，这种降低HPA 轴敏感性的反应所起的作用可能是进一步保护母亲和新生儿，HPA 轴钝化的趋势会在产后恢复正常(Jolley, Elmore, Barnard, & Carr, 2007)，目前尚不清楚这种改变的神经内分泌机制是什么。但在对产后抑郁症患者的研究中发现，患者对CRH、ACTH 的反应减弱(Magiakou et al., 1996)。这些研究结果表明，患有产后抑郁症的女性在分娩后 HPA 轴功能的恢复有所延迟。OXT 可以抑制CRH 在应激反应过程中诱导皮质醇的释放的作用(Anastasios & Priftis, 2009)，并且有研究发现母乳喂养期间释放的 OXT 可以降低在应激时皮质醇的释放量，但这一调节环路对已患有抑郁症的女性不起作用(Cox et al., 2015)。

综合以上研究发现，OXT 对产后抑郁症状的影响主要体现在：1)参与产后激素水平的急剧变化，改变相关激素的敏感性；2)控制 CRH 的释放量来抑制 HPA 轴的活性，促进母性行为的表达。现有的行为及生化数据多来自于动物实验，人类研究较少，故有必要进行更多的临床研究，以便更好地理解 OXT 如何影响社会互动在产后抑郁中的代偿机制和与产后抑郁有关的神经回路。

3 催产素对正常母性行为的调节作用

催产素在自然状态下分泌和外界摄入(一般为鼻腔喷入)所涉及的脑区有所不同。OXT 主要合成于下丘脑室旁核(Paraventricular nucleus, PVN)和视上核(Supraoptic nucleus, SON) (Gimpl & Fahrenholz, 2001)，这些细胞中的 OXT 神经元直接投射到垂体后叶(Bergquist & Ludwig, 2008)。血液中的 OXT 来源于下丘脑−垂体系统，脑脊液内的 OXT 通过核团渗透或脑内催产素神经元投射到脑室末梢(Tracy, Georgiou-Karistianis, Gibson, & Giummarra, 2015)。鼻喷 OXT 是通过非侵入性的方式绕过血脑屏障，从鼻腔输送分子进入大脑神经元到达中枢神经系统(激活嗅球−视上核神经通路)，后释放到垂体后叶(Dhuria, Hanson, & Frey, 2010)，增加脑内 OXT 神经元的活动。调节 OXT 的内源性分泌脑区有：内侧杏仁核、脑岛、扣带回皮层和内侧前额叶皮层(Medial prefrontal cortex, mPFC) (Kirsch, Esslinger et al., 2005)。其中mPFC 含有 OXT 敏感神经元(Ninan, 2011)，可以大量表达催产素受体并将 OXT 神经元的远程轴突直接投射到下丘脑(Gould & Zingg, 2003)。

催产素对母性行为的调节作用主要体现在与中脑边缘多巴胺(Dopamine, DA)系统的相互作用上。内侧前额叶(Medial preoptic area, MPOA)是参与调控母性行为的重要脑区，在哺乳期 MPOA 内的神经元可以大量地表达催产素受体(de Jong, Chauke, Harris, & Saltzman, 2009)，向 MPOA 中注射 OXT 的拮抗剂后对哺乳行为的神经内分泌反应减弱，但是对已经开始进行的母性行为没有显著影响(Neumann, Koehler, Landgraf, & Summy-Long, 1994)，说明 OXT 在 MPOA 中的动态改变可以进一步调节母性行为产生而不是控制母性行为的维持。MPOA 内的 OXT 神经元对雌激素水平的变化也较为敏感，可以投射到对母性行为有直接调控作用的中脑边缘多巴胺系统(Shahrokh, Zhang, Diorio, Gratton, & Meaney, 2010) (Numan & Stolzenberg, 2009)，OXT 可以通过 MPOA 来激活腹侧被盖区(Ventral tegmental area, VTA)，通过DA 在 VTA−伏隔核壳区(Nucleus accumbens, NAc)中的投射(Numan, 2006)，增强 DA 在 NAc 的表达。一项关于草原田鼠母性行为的研究发现，表现出母性行为的雌性(舔舐和梳理幼崽并将它们悬停在它们上至少 30 秒) NAc 中 ORT 密度显著高于未显示出母性行为的未有生殖经历的雌鼠(Olazabal & Young, 2006)。在产后雌鼠的 VTA 中注射 OTR 的拮抗剂可以降低 NAc 中 DA 的水平(Shahrokh et al., 2010)，并且在雌鼠的 VTA 中注射 OXT 可以促进产后母性行为的发生(Pedersen, Caldwell, Walker, Ayers, & Mason, 1994)，结合VTA 中的神经元对 OTR 和 DA 存在共同的免疫反应性(Leng et al., 2019)，OXT 可以通过作用于VTA-NAc 的 DA 通路来保障母性行为的表达。腹侧纹状体(Ventromedial Striatum, VSTR)中存在大量的 OTR，同时也是一个关键的多巴胺能神经元聚集脑区(Tsutsui-Kimura et al., 2017)。有证据表明下丘脑中的 OXT 神经元可以直接投射到 VSTR，促进 DA 释放(Ross et al., 2009)，从而强化母性行为相关的线索(例如婴儿面部表情)与奖励处理或

行为之间的联系(Insel, 2003)。说明 OXT 可以通过将有利于母性行为产生的社交线索、环境刺激与 DA 相关的增强途径联系起来从而促进母性行为的产生。

综上所述, 母性行为的变化与催产素的水平密切相关, 首先 OXT 在妊娠阶段的急剧变化是母性行为顺利开始的重要保障, OTR mRNA 的表达在各个脑区中有所不同; 其次 OXT 可以通过调节中脑边缘多巴胺系统内多巴胺的释放来直接地影响母性行为, OXT 神经元的投射可以被 VSTR 接收并向 VTA 进行传递最终影响 NAc 内多巴胺的分泌水平, 也可以通过 MPOA 来激活 VTA 投射至 NAc 的环路, 最终通过多巴胺系统增强母性行为的表现。OXT 在母性行为中的抗焦虑作用是由于它减轻了母性压力, 增加了对亲社会线索的加工, 从而促进了信任、社会支持、同理心、母婴依恋和社会认知的发展。

4　催产素对产后抑郁症患者母性行为的调节作用

4.1　催产素改善产后抑郁症患者母性行的行为表现

OXT 可以通过增加患者情绪表达的显著性(Bartz, Simeon, Hamilton, Kim, & Hollander, 2011)和移情的准确性(Bartz, Nitschke, Krol, & Tellier, 2019)来改善产后抑郁症患者的母性行为。情绪表达和准确移情的能力是良好母性行为出现的前提保障, 实验者招募了 25 位母亲及其新生儿, 在围产期交替接受鼻腔喷入 OXT 与安慰剂的实验处理, 结果表明母亲在接受 OXT 处理的时期能更好地描述她们孩子的情绪状态, 并展现出更好的亲子关系(Mah, van Ijzendoorn, Smith, & Bakermans-Kranenburg, 2013)。在对产后 8 周母乳喂养的 39 名女性的调查中也发现, 患有产后抑郁症的母亲相比于未患病的母亲, 虽然在喂养时间和强度上没有区别, 但体内 OXT 的释放减少(Stuebe et al., 2013), 表示哺乳期 OXT 的释放量与焦虑评分呈负相关, 并且 OXT 可以通过增加社会线索的显着性, 加速一系列情绪和行为的引发, 包括参与调节积极或消极社交互动(Shamay-Tsoory et al., 2009), 让母亲可以更好地表达与婴儿刺激相关的情绪, 保障母性行为的顺利进行。眼动实验数据显示, OXT 可以减少被试对消极刺激的注意, 增加对积极刺激的注视(Domes, Sibold, Schulze, Lischke, & Heinrichs, 2013)。说明 OXT 可以通过对消极刺激识别的抑制来减少焦虑情绪的出现, 从而促进产后抑郁症患者母性行为的表达。综上, 哺乳期的内源性 OXT 释放可以通过抗焦虑的镇静作用来预防情绪障碍的发生, 并通过改善情绪表达能力及其敏感度, 降低对与婴儿相关消极刺激的注意来调节产后抑郁症患者的母性行为。

催产素可以通过改善患者的注意力和认知灵活性来提高其母性行为的执行功能。执行功能的正常表达需要 mPFC 的参与(Birrell & Brown, 2000), 人类研究中发现正常母亲产后的认知灵活性会有所提高, 在 mPFC 中阻断 OTR 的表达会破坏这种认知灵活性提高的趋势(Cost, Lobell, Williams-Yee, Henderson, & Dohanich, 2014), 动物研究中也发现 OTR 基因敲除后小鼠的认知灵活性变差(Sala et al., 2011)。当负性刺激占用过多的认知资源时, 完成任务所需的调节能力会显著下降(Tottenham et al., 2010), 综上 OXT 可能是通过降低对负性刺激的处理使认知加工速度得到提高。但也有研究者早期通过经典字词记忆范式发现, OXT 和 AVP 两者可能具有相反的作用, 前者损害记忆和学习过程, 后者改善认知表现(Fehm-Wolfsdorf, Born, Voigt, & Fehm, 1984)。OXT 在认知能力调解中的作用, 有待进一步研究确认。

4.2　催产素改善产后抑郁症患者母性行为的神经化学机制

OXT 可以通过促进多巴胺和五羟色胺的释放来增强患者母性行为的表达(Shahrokh et al., 2010), 二者均是在母性行为中起重要作用的神经递质(Insel & Young, 2001)。动物研究表明使用选择性五羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)西酞普兰进行抑郁症的药物治疗时, 会使血浆中 OXT 的水平增加(Marar & Amico, 1998), 围产期间抑郁症状的出现也伴随着较低的 OXT 水平(Kirsch, 2015), 表明潜在的病理生理学基础和抗抑郁药的使用都与 OXT 水平的变化有关。已有研究证明 OXT 可通过直接激活中缝核五羟色胺能神经元中表达的 OTR 来调节五羟色胺的释放并发挥抗焦虑作用(Yoshida et al., 2009)。中缝核中存在相当多的五羟色胺能的神经元可以对 OTR 进行表达, 这些受体可以通过刺激五羟色胺的释放来介导 OXT 的抗焦虑作用, 注射

五羟色胺 2A / 2C 受体的拮抗剂可以阻断 OXT 的抗焦虑作用(Yoshida et al., 2009)。此外五羟色胺系统也参与正常母性行为的调控，并且 OXT 的分泌可以促进五羟色胺能神经元进一步释放五羟色胺(Yuen et al., 2014)。

OXT 可以通过作用于与情绪表达密切相关的脑区(同时参与攻击行为)来调节产后女性的情绪状态。影响母性行为以及母性攻击的另一个途径是改变从 MPOA 投射到 PVN 的神经元活动，这些神经元的活动可以增强 CeA 和 PAG 中 OXT 的释放，从而减弱母体的攻击性和焦虑行为(Miller, Piasecki, Peabody, & Lonstein, 2010)。OXT 可以通过减少杏仁核中神经回路的激活来降低焦虑和厌恶，并增加与移情有关的脑区如岛叶和额下回的激活，从而增加产妇对婴儿哭闹的反应，提高母性行为的质量(Riem et al., 2011)。CeA 和 PAG 中催产素的释放有助于抑制母体反应的防御途径。通过功能磁共振扫描发现，在患有广泛性社交焦虑障碍的个体中，OXT 有助于增强左右杏仁核与前扣带皮层(Anterior cingulate cortex, ACC)/mPFC 的神经活动，并且两个脑区之间存在静息状态功能连接(Sabihi, Dong, Maurer, Post, & Leuner, 2017)。Dodhia 等人的研究发现，较高的社交焦虑严重程度与较低的杏仁核−ACC 连接性相关，也与 OXT 诱导的杏仁核−mPFC 连接的增强相关(Dodhia et al., 2014)。这说明 OXT 对焦虑和压力的调节可以通过杏仁核的反应性和杏仁核−mPFC 连接的影响来介导，并且可以通过增加特定脑区(脑岛、额下回)的激活来增强对婴儿社交线索的情感识别，增强母性行为的表达。

OXT 与黄体酮、雌二醇等激素的协同变化是产后母亲能够正常表达母性行为的必要条件。产后 OXT 水平的调节依赖于围产期的其他相关激素，如性腺类固醇(黄体酮和雌二醇等)、皮质醇和血管加压素(Wilson et al., 2019)。胎儿接近生产时，产妇 OXT 神经元的反应性会受到黄体酮等类固醇代谢物的抑制。随着分娩的临近，这种抑制作用因黄体酮分泌的减少而消失，催产素神经元的活性重新得到恢复(Russell, Leng, & Douglas, 2003)。产后抑郁组的女性与没有病史的女性相比，对血浆中性腺类固醇水平的突然降低有不同的反应，有产后抑郁史的女性对雌二醇和黄体酮水平变化的敏感性较差(Bloch, 2000)，也有研究发现有抑郁症状的产妇其 OXT、雌二醇及孕酮水平显著低于无抑郁症状者 (Wilson et al., 2019)，表明对性腺类固醇激素水平敏感性的降低可能是产后抑郁症的特征现象。在女性经前期综合症(premenstrual syndrome, PMS)中也发现了同样的现象，患者具有正常的性腺类固醇水平，但对外界刺激引起的激素变化敏感性较差，需要花费更多的时间来平复外界刺激引起的激素水平升高(Schmidt, Nieman, Danaceau, Adams, & Rubinow, 1998)。综上，产后抑郁症患者 OXT、雌二醇、孕酮水平较低，对性腺类固醇激素水平变化的敏感性较差，这可能是患者情绪状态变化极不稳定的原因。OXT 可以通过减少对消极刺激的加工来舒缓患者的情绪(Bachner-Melman & Ebstein, 2014)，适应环境刺激的改变，帮助患者展现正常的母性行为。

以上研究结果说明：OXT 可以对抑郁症状的缓解产生一定的作用，有助于减轻女性的产后抑郁和焦虑样症状(Stuebe et al., 2013)。OXT 对产后抑郁患者的母性行为的调节作用，可能是通过改变 DA 和五羟色胺神经元的功能状态，进而影响其合成和释放神经递质的能力。OXT 可以作用于杏仁核、脑岛、额下回等与情绪表达密切相关的脑区，增强杏仁核−mPFC 静息态上的连接；OXT 可以选择性地减弱参与应激和焦虑相关脑区结构中的反应性，同时增强作为奖励学习和育儿行为基础的多巴胺和五羟色胺神经元的活性。在激素水平上，患者与正常产妇相比 OXT 和其他类固醇激素的含量均有所降低，并且敏感性遭到了破坏或抑制，需要更多的时间来应对和处理外界刺激，表现在母性行为中会出现对婴儿反应不敏感，无法及时判断婴儿当下需求的现象。

5 总结与展望

综上所述，催产素对产后抑郁患者的母性行为起到了重要的调节作用。首先从妊娠阶段开始 OXT 水平的上升就开始加速母性行为的出现(Bealer et al., 2006)，并通过控制 CRH 的释放来抑制 HPA 轴的活性，促进母性行为的表达(Walker et al., 2018)。其次产后抑郁症对母性行为的破坏作用主要体现在对情绪表达能力、与注意有关的执行能力和认知功能的损害上。最后 OXT 可以通过调节多巴胺神经元的功能来改善产后抑郁症患者母性行为的表现(Wang, Li, Wu, Zhang, & Tai,

2015), MPOA、VTA、NAC、mPFC 均是构成该神经环路的脑区(Numan & Stolzenberg, 2009), 未来的研究需要进一步明确各上下游脑区的传递过程, 帮助梳理影响和改善母性行为的完整环路, 重点应关注在以下两个方面。

第一, 关于 OXT 水平的改变如何影响心理和社会功能的相关研究结果仍然存在争论(Garfield, Mathews, & Witek Janusek, 2016)。尽管大多数研究发现患有产后抑郁症, 孤独症和神经性厌食症患者血浆 OXT 水平较低(Modahl et al., 1998; Scantamburlo et al., 2007)。但也有分析显示, 精神障碍患者和未患病妇女相比, 外周 OXT 水平的差异并不显著(Rutigliano et al., 2016)。这些不一致可能这是因为 OXT 水平会在一天中根据女性在月经周期中的阶段不同而发生变化(Huber, Veinante, & Stoop, 2005)。此外, 在测量方法上, 如何提取样品、检测的时间间隔等也会影响血浆 OXT 的表达(Bachner-Melman & Ebstein, 2014)。总之, 外周血液 OXT 的测量值变化很大, 因此有必要探索其他相对更加稳定和可靠的生物标记方法来对中枢神经系统特别是大脑中 OXT 的表达进行测量。

第二, 人类家庭中产后抑郁症发病后的代偿机制更加多变和复杂, 例如其他抚养者的参与及不同程度的社会支持(Fehm-Wolfsdorf et al., 1984), 使得研究中无法严格控制长期服用催产素对产后抑郁的影响。现有关于神经环路的数据多来自于啮齿类动物的研究, 啮齿类动物的行为多由情绪调节所驱动(Bacon, Headlam, Gabbott, & Smith, 1996), 在更高级的皮层机制和执行功能的控制层面无法模拟灵长类动物和人类的神经环路(Dodhia et al., 2014), 所以今后关于产后抗抑郁治疗中可以更多地采用灵长类动物进行研究, 并在环境刺激中引入更加贴合人类社会模型的变量, 例如社交和生殖经历。以便更好地提高所提出的神经环路的实证效度, 同时进一步探究 OXT 和环境刺激的相互作用, 这将有助于进一步明确 OXT 在产后抑郁症中母性行为, 特别是人类的母性行为中所起的作用。

参考文献

Anastasios, P., & Priftis, K. N. (2009). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroimmunomodulation, 16*, 265–271.

Annagur, A., Annagur, B. B., Sahin, A., Ors, R., & Kara, F. (2013). Is maternal depressive symptomatology effective on success of exclusive breastfeeding during postpartum 6 weeks? *Breastfeeding Medicine, 8*(1), 53–57.

Arletti, R., & Bertolini, A. (1987). Oxytocin acts as an antidepressant in two animal models of depression. *Life Sciences, 41*(14), 1725–1730.

Bachner-Melman, R., & Ebstein, R. P. (2014). The role of oxytocin and vasopressin in emotional and social behaviors. *Handbook of Clinical Neurology, 124*, 53–68.

Bacon, S. J., Headlam, A. J. N., Gabbott, P. L. A., & Smith, A. D. (1996). Amygdala input to medial prefrontal cortex (mPFC) in the rat: A light and electron microscope study. *Brain Research, 720*(1–2), 211–219.

Bartz, J., Simeon, D., Hamilton, H., Kim, S., & Hollander, E. (2010). Oxytocin can hinder trust and cooperation in borderline personality disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience, 6*(5), 556–563.

Bartz, J. A., Nitschke, J. P., Krol, S. A., & Tellier, P. P. (2019). Oxytocin selectively improves empathic accuracy: A replication in men and novel insights in women. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*.

Bealer, S. L., Lipschitz, D. L., Ramoz, G., & Crowley, W. R. (2006). Oxytocin receptor binding in the hypothalamus during gestation in rats. *AJP Regulatory Integrative and Comparative Physiology, 291*(1), R53–58.

Beery, A. K., Lacey, E. A., & Francis, D. D. (2008). Oxytocin and vasopressin receptor distributions in a solitary and a social species of tuco-tuco (Ctenomys haigi and Ctenomys sociabilis). *The Journal of Comparative Neurology, 507*(6), 1847–1859.

Bergquist, F., & Ludwig, M. (2008). Dendritic transmitter release: A comparison of two model systems. *Journal of neuroendocrinology, 20*(6), 677–686.

Birrell, J. M., & Brown, V. J. (2000). Medial frontal cortex mediates perceptual attentional set shifting in the rat. *The Journal of Neuroscience, 20*(11), 4320–4324.

Bloch, M. (2000). Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *American Journal of Psychiatry, 157*, 924–930.

Bloch, M., Daly, R. C., & Rubinow, D. R. (2003). Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. *Comprehensive Psychiatry, 44*(3), 234–246.

Brunton, P. J., Russell, J. A., & Douglas, A. J. (2008). Adaptive responses of the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis during pregnancy and lactation. *Journal of neuroendocrinology, 20*(6), 764–776.

Cost, K. T., Lobell, T. D., Williams-Yee, Z. N., Henderson, S., & Dohanich, G. (2014). The effects of pregnancy, lactation, and primiparity on object-in-place memory of female rats. *Hormones and Behavior, 65*(1), 32–39.

Cox, E. Q., Stuebe, A., Pearson, B., Grewen, K., Rubinow,

D., & Meltzer-Brody, S. (2015). Oxytocin and HPA stress axis reactivity in postpartum women. *Psychoneuroendocrinology, 55*, 164–172.

de Vriese, S. R., Christophe, A. B., & Maes, M. (2003). Lowered serum n-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) levels predict the occurrence of postpartum depression: Further evidence that lowered n-PUFAs are related to major depression. *Life Sciences, 73*(25), 3181–3187.

Dhuria, S. V., Hanson, L. R., & Frey, W. H. (2010). Intranasal delivery to the central nervous system: Mechanisms and experimental considerations. *Journal of Pharmaceutical Sciences, 99*(4), 1654–1673.

Dodhia, S., Hosanagar, A., Fitzgerald, D. A., Labuschagne, I., Wood, A. G., Nathan, P. J., & Phan, K. L. (2014). Modulation of resting-state amygdala-frontal functional connectivity by oxytocin in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology, 39*, 2061–2069.

Domes, G., Sibold, M., Schulze, L., Lischke, A., & Heinrichs, M. (2012). Intranasal oxytocin increases covert attention to positive social cues. *Psychological Medicine, 43*(8), 1747–1753.

Fehm-Wolfsdorf, G., Born, J., Voigt, K. H., & Fehm, H. L. (1984). Human memory and neurohypophyseal hormones: Opposite effects of vasopressin and oxytocin. *Psychoneuroendocrinology, 9*(3), 285–292.

Feldman, R., Granat, A., Pariente, C., Kanety, H., Kuint, J., & Gilboa-Schechtman, E. (2009). Maternal depression and anxiety across the postpartum year and infant social engagement, fear regulation, and stress reactivity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 48*(9), 919–927.

Garfield, L., Mathews, H. L., & Witek Janusek, L. (2016). Inflammatory and epigenetic pathways for perinatal depression. *Biological Research for Nursing, 18*(3), 331–343.

Gelabert, E., Subira, S., Garcia-Esteve, L., Navarro, P., Plaza, A., Cuyas, E., … Martin-Santos, R. (2012). Perfectionism dimensions in major postpartum depression. *Journal of Affective Disorders, 136*(1–2), 17–25.

Gimpl, G., & Fahrenholz, F. (2001). The oxytocin receptor system: Structure, function, and regulation. *Physiological Reviews, 81*(2), 629–683.

Giovenardi, M., Padoin, M. J., Cadore, L. P., & Lucion, A. B. (1997). Hypothalamic paraventricular nucleus, oxytocin, and maternal aggression in rats. *Annals of the New York Academy of Sciences, 807*(1), 606–609.

Gould, B. R., & Zingg, H. H. (2003). Mapping oxytocin receptor gene expression in the mouse brain and mammary gland using an oxytocin receptor-LacZ reporter mouse. *Neuroscience, 122*(1), 155–167.

Gu, V., Feeley, N., Gold, I., Hayton, B., Robins, S., Mackinnon, A., … Zelkowitz, P. Intrapartum synthetic oxytocin and its effects on maternal well-being at 2 months postpartum. *Birth, 43*(1), 28–35.

Huber, D., Veinante, P., & Stoop, R. (2005). Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science, 308*(5719), 245–248.

Insel, T. R. (2003). Is social attachment an addictive disorder? *Physiology & Behavior, 79*(3), 351–357.

Insel, T. R., & Young, L. J. (2001). The neurobiology of attachment. *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 129–136.

Jolley, S. N., Elmore, S., Barnard, K. E., & Carr, D. B. (2007). Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in postpartum depression. *Biological Research for Nursing, 8*(3), 210–222.

Jong, T. R., Chauke, M., Harris, B. N., & Saltzman, W. (2009). From here to paternity: Neural correlates of the onset of paternal behavior in California mice (Peromyscus californicus). *Hormones & Behavior, 56*(2), 220–231.

Kalantaridou, S. N., Makrigiannakis, A., Zoumakis, E., & Chrousos, G. P. (2004). Stress and the female reproductive system. *Journal of Reproductive Immunology, 62*(1–2), 61–68.

Kirsch, P. (2015). Oxytocin in the socioemotional brain: Implications for psychiatric disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 17*(4), 463–476.

Kirsch, P., Esslinger, C., Chen, Q., Mier, D., Lis, S., Siddhanti, S., & Meyer-Lindenberg, A. (2005). Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *Journal of Neuroscience, 25*(49), 11489–11493.

Le Strat, Y., Dubertret, C., & Le Foll, B. (2011). Prevalence and correlates of major depressive episode in pregnant and postpartum women in the United States. *Journal of Affective Disorders, 135*(1–3), 128–138.

Leng, H., Zhang, X., Wang, Q., Luan, X., Sun, X., Guo, F., & Xu, L. (2019). Regulation of stress-induced gastric ulcers via central oxytocin and a potential mechanism through the VTA-NAc dopamine pathway. *Neurogastroenterol Motil, 31*(9), e13655.

Leuner, B., Fredericks, P. J., Nealer, C., & Albin-Brooks, C. (2014). Chronic gestational stress leads to depressive-like behavior and compromises medial prefrontal cortex structure and function during the postpartum period. *PLoS One, 9*(3), e89912.

Magiakou, M. A., Mastorakos, G., Rabin, D., Dubbert, B., Gold, P. W., & Chrousos, G. P. (1996). Hypothalamic corticotropin-releasing hormone suppression during the postpartum period: Implications for the increase in psychiatric manifestations at this time. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 81*(5), 1912–1917.

Mah, B. L., van Ijzendoorn, M. H., Smith, R., & Bakermans-Kranenburg, M. J. (2013). Oxytocin in postnatally depressed mothers: Its influence on mood and expressed emotion. *Prog in Neuro-Psychopharmacol and Biol Psychiatry, 40*, 267–272.

Marar, I. E., & Amico, J. A. (1998). Vasopressin, oxytocin, corticotrophin-releasing factor, and sodium responses during fluoxetine administration in the rat. *Endocrine, 8*(1), 13–18.

Marlin, B. J., Mitre, M., D'Amour J, A., Chao, M. V., & Froemke, R. C. (2015). Oxytocin enables maternal behaviour by balancing cortical inhibition. *Nature, 520*, 499–504.

McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiological Reviews, 87*(3), 873–904.

Meinlschmidt, G., Martin, C., Neumann, I. D., & Heinrichs, M. (2010). Maternal cortisol in late pregnancy and hypothalamic-pituitary-adrenal reactivity to psychosocial stress postpartum in women. *Stress, 13*(2), 163–171.

Miller, S. M., Piasecki, C. C., Peabody, M. F., & Lonstein, J. S. (2010). GABA (A) receptor antagonism in the ventrocaudal periaqueductal gray increases anxiety in the anxiety-resistant postpartum rat. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 95*(4), 457–465.

Modahl, C., Green, L., Fein, D., Morris, M., Waterhouse, L., Feinstein, C., & Levin, H. (1998). Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biological Psychiatry, 43*(4), 270–277.

Neumann, I., Koehler, E., Landgraf, R., & Summy-Long, J. (1994). An oxytocin receptor antagonist infused into the supraoptic nucleus attenuates intranuclear and peripheral release of oxytocin during suckling in conscious rats. *Endocrinology, 134*(1), 141–148.

Nguyen, J. (2017). A literature review of alternative therapies for postpartum depression. *Nursing for Womens Health, 21*(5), 348–359.

Ninan, I. (2011). Oxytocin suppresses basal glutamatergic transmission but facilitates activity-dependent synaptic potentiation in the medial prefrontal cortex. *Journal of Neurochemistry, 119*(2), 324–331.

Numan, M. (2006). Hypothalamic neural circuits regulating maternal responsiveness toward infants. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews, 5*(4), 163–190.

Numan, M., & Stolzenberg, D. S. (2009). Medial preoptic area interactions with dopamine neural systems in the control of the onset and maintenance of maternal behavior in rats. *Front in Neuroendocrinology, 30*(1), 46–64.

Olazabal, D. E., & Young, L. J. (2006). Oxytocin receptors in the nucleus accumbens facilitate "spontaneous" maternal behavior in adult female prairie voles. *Neuroscience, 141*(2), 559–568.

O'Mahen, H. A., Flynn, H. A., & Nolen-Hoeksema, S. (2010). Rumination and interpersonal functioning in perinatal depression. *Journal of Social and Clinical Psychology, 29*(6), 646–667.

Pedersen, C. A., Caldwell, J. D., Walker, C., Ayers, G., & Mason, G. A. (1994). Oxytocin activates the postpartum onset of rat maternal behavior in the ventral tegmental and medial preoptic areas. *Behavioral Neuroscience, 108*(6), 1163–1171.

Riem, M. M., Bakermans-Kranenburg, M. J., Pieper, S., Tops, M., Boksem, M. A., Vermeiren, R. R., … Rombouts, S. A. (2011). Oxytocin modulates amygdala, insula, and inferior frontal gyrus responses to infant crying: A randomized controlled trial. *Biological Psychiatry, 70*(3), 291–297.

Ross, H. E., Cole, C. D., Smith, Y., Neumann, I. D., Landgraf, R., Murphy, A. Z., & Young, L. J. (2009). Characterization of the oxytocin system regulating affiliative behavior in female prairie voles. *Neuroscience, 162*(4), 892–903.

Russell, J. A., Leng, G., & Douglas, A. J. (2003). The magnocellular oxytocin system, the fount of maternity: Adaptations in pregnancy. *Front in Neuroendocrinology, 24*(1), 27–61.

Rutigliano, G., Rocchetti, M., Paloyelis, Y., Gilleen, J., Sardella, A., Cappucciati, M., … Fusar-Poli, P. (2016). Peripheral oxytocin and vasopressin: Biomarkers of psychiatric disorders? A comprehensive systematic review and preliminary meta-analysis. *Psychiatry Research, 241*, 207–220.

Sabihi, S., Dong, S. M., Maurer, S. D., Post, C., & Leuner, B. (2017). Oxytocin in the medial prefrontal cortex attenuates anxiety: Anatomical and receptor specificity and mechanism of action. *Neuropharmacology, 125*, 1–12.

Sala, M., Braida, D., Lentini, D., Busnelli, M., Bulgheroni, E., Capurro, V., … Chini, B. (2011). Pharmacologic rescue of impaired cognitive flexibility, social deficits, increased aggression, and seizure susceptibility in oxytocin receptor null mice: A neurobehavioral model of autism. *Biological Psychiatry, 69*(9), 875–882.

Scantamburlo, G., Hansenne, M., Fuchs, S., Pitchot, W., Maréchal, P., Pequeux, C., … Legros, J. J. (2007). Plasma oxytocin levels and anxiety in patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology, 32*(4), 407–410.

Schmidt, P. J., Nieman, L. K., Danaceau, M. A., Adams, L. F., & Rubinow, D. R. (1998). Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *The New England Journal of Medicine, 338*, 209–216.

Shahrokh, D. K., Zhang, T. Y., Diorio, J., Gratton, A., & Meaney, M. J. (2010). Oxytocin-dopamine interactions mediate variations in maternal behavior in the rat. *Endocrinology, 151*(5), 2276–2286.

Shamay-Tsoory, S. G., Fischer, M., Dvash, J., Harari, H., Perach-Bloom, N., & Levkovitz, Y. (2009). Intranasal administration of oxytocin increases envy and schadenfreude (gloating). *Biological Psychiatry, 66*(9), 864–870.

Skrundz, M., Bolten, M., Nast, I., Hellhammer, D. H., & Meinlschmidt, G. (2011). Plasma oxytocin concentration during pregnancy is associated with development of postpartum depression. *Neuropsychopharmacology, 36*, 1886–1893.

Stuebe, A. M., Grewen, K., & Meltzer-Brody, S. (2013). Association

between maternal mood and oxytocin response to breastfeeding. *Journal of Women's Health, 22*(4), 352–361.

Torner, L., Plotsky, P. M., Neumann, I. D., & de Jong, T. R. (2017). Forced swimming-induced oxytocin release into blood and brain: Effects of adrenalectomy and corticosterone treatment. *Psychoneuroendocrinology, 77*, 165–174.

Tottenham, N., Hare, T. A., Quinn, B. T., McCarry, T. W., Nurse, M., Gilhooly, T., … Casey, B. J. (2010). Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. *Developmental Science, 13*(1), 46–61.

Tracy, L. M., Georgiou-Karistianis, N., Gibson, S. J., & Giummarra, M. J. (2015). Oxytocin and the modulation of pain experience: Implications for chronic pain management. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 55*, 53–67.

Tsutsui-Kimura, I., Natsubori, A., Mori, M., Kobayashi, K., Drew, M. R., de, K. d. A., … Tanaka, K. F. (2017). Distinct roles of ventromedial versus ventrolateral striatal medium spiny neurons in reward-oriented behavior. *Current Biology, 27*(19), 3042–3048.

Walker, S. E., Papilloud, A., Huzard, D., & Sandi, C. (2018). The link between aberrant hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity during development and the emergence of aggression-Animal studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 91*, 138–152.

Wang, B., Li, Y., Wu, R., Zhang, S., & Tai, F. (2015). Behavioral responses to pups in males with different reproductive experiences are associated with changes in central OT, TH and OTR, D1R, D2R mRNA expression in mandarin voles. *Hormones and Behavior, 67*, 73–82.

Weissman, M. M., Pilowsky, D. J., Wickramaratne, P. J., Talati, A., Wisniewski, S. R., Fava, M., … Rush, A. J. (2006). Remissions in maternal depression and child psychopathology: A STAR*D-Child report. *The Journal of the American Medical Association, 295*(12), 1389–1398.

Wilson, N., Wynter, K., Anderson, C., Rajaratnam, S. M. W., Fisher, J., & Bei, B. (2019). More than depression: A multi-dimensional assessment of postpartum distress symptoms before and after a residential early parenting program. *BMC Psychiatry, 19*, 48.

Yoshida, M., Takayanagi, Y., Inoue, K., Kimura, T., Young, L. J., Onaka, T., & Nishimori, K. (2009). Evidence that oxytocin exerts anxiolytic effects via oxytocin receptor expressed in serotonergic neurons in mice. *Journal of Neuroscience, 29*(7), 2259–2271.

Yuen, K. W., Garner, J. P., Carson, D. S., Keller, J., Lembke, A., Hyde, S. A., & Parker, K. J. (2014). Plasma oxytocin concentrations are lower in depressed vs. healthy control women and are independent of cortisol. *Journal of Psychiatric Research, 51*, 30–36.

Zingg, H. H., Rozen, F., Breton, C., Larcher, A., Neculcea, J., Chu, K., & Arslan, A. (1995). Gonadal steroid regulation of oxytocin and oxytocin receptor gene expression. *Advances in Experimental Medicine and Biology, 395*, 395–404.

Zubaran, C., & Foresti, K. (2013). The correlation between breastfeeding self-efficacy and maternal postpartum depression in southern Brazil. *Sexual and Reproductive Healthcare, 4*(1), 9–15.

Roles of oxytocin in maternal behavior of women with postpartum depression and its underlying neural mechanisms

DI Tianqi; HUANG Yujing; GAO Jun

(*School of Psychology, the Southwest University, Chongqing* 400715, *China*)

Abstract: Postpartum depression is a complex phenomenon of severe depressive episodes that occur within a period of time after delivery. Evidences suggest that oxytocin is an important modulator of female reproductive functions including parturition, lactation and maternal behavior, while it also plays an important role in modulating the development of postpartum depression and the maintain of maternal behavior. In postpartum depression patients, the emotional and cognitive impairment might contribute to the impairment of maternal behavior. Oxytocin directly regulates maternal behavior through the mesolimbic dopamine system. Oxytocin acting on medial preoptic area (MPOA) to activate the pathway of ventral tegmental area (VTA)-nucleus accumbens (NAc) and thus modulate the secretion of dopamine in NAc. Finally, we point out that oxytocin mediates maternal behavior in postpartum depression is through its modulation of the serotoninergic system, and its interactions with other hormones. Future studies should focus on functional differences of oxytocin in the central nervous system and the effect of social support on oxytocin uses in postpartum depression.

Key words: oxytocin; postpartum depression; maternal behaviors; neural circuit mechanisms; neurochemical mechanisms